



# **Trombektomi är möjlig upp** *Om man väljer rätt patient*

År 2015 publicerades den epokgörande studien MR CLEAN<sup>1</sup> som visade att trombektomi vid stroke i den främre cirkulationen fungerade inom upp till 6 timmar. Därefter har ytterligare studier bekräftat resultatet. En metaanalys av fem studier har visat att trombektomi inom 6 timmar av patienter med ocklusion av de stora kärlen i den främre cirkulationen är en högeffektiv behandling. Trombektomi innebär att dubbelt så många patienter kan få ett oberoende liv jämfört med de som enbart får trombolys. Sammantaget har detta inneburit att trombektomi inom 6 timmar har fått den högsta prioriteringen i de svenska strokeriktlinjerna. Under senaste året har det tillkommit ytterligare två trombektomistudier – DAWN och DEFUSE 3 – med ett utökat tidsfönster. De har visat att det i utvalda fall skulle kunna fungera att behandla upp till 24 timmar efter insjuknandet. **Erik Lundström**, överläkare vid Neurologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala, kommenterar i denna artikel dessa två artiklar och gör en personlig tolkning av vad det kan ha för betydelse för strokevården i Sverige.

#### DAWN-STUDIEN INKLUDERADE 6-24 TIMMAR EFTER STROKE

DAWN<sup>2</sup> undersökte effekten av trombektomi påbörjad 6 till 24 timmar efter stroke. Anmärkningsvärt var att 60 procent av patienterna hade symtom i samband med uppvaknandet. I dessa fall är tidpunkten alltså inte känd och i nuläget är det en kontraindikation både för intravenös trombolys och trombektomi. Men i DAWN valde man ut patienterna på ett speciellt sätt som visade sig vara framgångsrikt. Man använde sig av en automatisk radiologisk tolkning (iSchemaView, Rapid mjukvara<sup>3</sup>) som innebar att man kunde identifiera en dåligt perfunderad del av hjärnan som ännu inte hade infarcerat. Istället för ett tidsfönster identifierade man ett vävnadsfönster. I de tidigare studierna<sup>4</sup> påbörjade behandlingen inom 6 timmar.

ret. Det är också värt att notera att andelen oberoende i DAWN's kontrollgrupp endast var 13 procent, att jämföra med 27 procent oberoende i kontrollgruppen i metaanalysen<sup>4</sup>. Det är troligt att vi kan förvänta oss denna låga andel oberoende av patienter som inte har rekanaliserade kärl efter 24 timmar.

Metoden att upptäcka en ischemisk men ännu inte infarcerad hjärnvävnad har undersökts med olika metoder och resultat de senaste tjugo åren. I DAWN använde man sig en speciell automatisk tolkning (iSchemaView<sup>3</sup>, RAPID software, Palo Alto, USA) av antingen magnetkamera (MRT) eller datortomografiska (DT) bilder. För att inkluderas i studien var patienten tvungen att ha opropotionerligt stora symtom jämfört med infarktstorleken. Man kallade detta Clinical Imaging Mismatch. Några andra inklusionskriterier var: över 18

## till 24 timmar efter stroke.

Det visade sig att behandlingen var så effektiv att man var tvungen att avsluta studien i förtid. Nästan hälften av patienterna (49 procent) vara oberoende efter 3 månader. Ungefär samma andel oberoende som i metaanalysen<sup>4</sup> (46 procent) av trombektomi inom 6 timmar. Det visar sig alltså vara lika framgångsrikt att använda sig av ett vävnads- som ett tidsfönster. Om man väljer rätt metod att mäta vävnadsfönst-

år; allvarlig stroke, definierad som National Institutes Health Scale (NIHSS)  $\geq 10$  poäng och ocklusion av stora kärl till hjärnan (*a. cerebri interna* och/eller *a. cerebri media* M1-segmentet). Glädjande nog ökade inte blödningarna eller dödligheten i behandlingsgruppen. Andelen intrakraniella blödningar var 6 procent i trombektomigruppen och 3 procent i kontrollgruppen (ingen signifikant skillnad). Dödligheten

vid 90 dagar var också jämförbar, 19 procent hos patienter som genomgått trombektomi jämfört med 19 procent hos kontrollgruppen.

### DEFUSE 3-STUDIEN INKLUDERADE 6-16 TIMMAR EFTER STROKE

DEFUSE 3<sup>5</sup> var en randomiserad kontrollerad studie av patienter med stroke, 6 till 16 timmar efter symtomdebuten. Patienterna randomiserades till endovaskulär behandling plus medicinsk behandling eller enbart medicinsk behandling. Studien inkluderade patienter med stroke orsakad av en propp i *a. cerebri interna* eller proximala *a. cerebri media* och där det fanns en obalans mellan perfusion- och infarktvolymen. Denna obalans definierades som en infarktvolym under 70 ml, att förhållandet mellan perfusion-infarktvolymen var 1,8 eller större samt att perfusionsvolymen var  $\geq 15$  ml. Man använde sig av samma automatiska tolkningssystem<sup>3</sup> som hos DAWN.

Den ursprungliga planen var att inkludera 476 individer. Men när resultatet från DAWN presenterades maj 2017 så beslöt säkerhetskommittén att pausa rekryteringen eftersom DAWN visade ett så kraftfullt positivt resultat. Säkerhetskommittén rådde därefter DEFUSE 3 att avsluta efter att ha inkluderat endast 182 patienter. Andelen oberoende efter 3 månader var 45 procent i den endovaskulära gruppen jämfört med 17 procent hos patienter som enbart fick medicinsk behandling. Säkerheten var god.

Se Tabell 1 för en sammanfattning av DAWN och DEFUSE 3 och jämför med metaanalysen.

”Det är en stor utmaning att erbjuda trombektomi över hela landet och det kommer inte att bli enklare nu när vi vet att i utvalda fall kan detta erbjudas till individer upp till 24 timmar.”

### VAD SÄGER DE NATIONELLA RIKTLINJERNA

Vad säger de svenska nationella riktlinjerna<sup>6</sup> som publicerades i mars 2018? Tyvärr har man inte hunnit att ta med resultaten från DAWN eller DEFUSE 3 i uppdateringen. Men prioriteringsordförande i gruppen, professor Bo Norrving, har i Läkartidningen<sup>7</sup> påpekat att man i de nordamerikanska riktlinjerna<sup>8</sup>, som publicerades 24 januari 2018, skriver (min kursivering):

1. Hos patienter med stroke i den främre cirkulationen som uppfyller kriterierna för DAWN och DEFUSE 3, så är trombektomi *rekommenderad* mellan 6 till 16 timmar efter senast setts opåverkad.

2. Hos patienter med stroke i den främre cirkulationen som uppfyller kriterierna för DAWN, så är trombektomi *rimlig* mellan 6 till 24 timmar efter senast setts opåverkad.

Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har publicerat ett beslutsstöd för trombolytisk och trombektomi<sup>9</sup> där man kan få några handfasta råd. Men även dessa råd gäller (ännu så länge) upp till 6 timmar. Några saker som betonas är att:

- Vid ambulanstransport till sjukhus som inte utför trombektomi bör ambulansen vänta kvar tills trombektomibehovet bedömts. Helst ska man utföra DT-angiografi, annars komplett NIHSS. Detta för att vid behov möjliggöra omedelbar transport till trombektomicentrum.
- Tiden från ankomst till sjukhus till ljumskartärpunktion ska vara under 60 minuter.
- Beslut om att skicka patient till trombektomicentrum ska fattas av trombolytisk ansvarig läkare på respektive sjukhus tillsammans med regional strokebakjour.
- Beslut om trombektomi fattas av neurointerventionsansvarig läkare.

### KANSKE KAN UPP TILL 2.500 PATIENTER PER ÅR ERBJUDAS TROMBEKTOMI I SVERIGE OM MAN UTÖKAR TIDSFÖNSTRET UPP TILL 24 TIMMAR.

Det är svårt att uppskatta hur många individer som kan bli aktuella för trombektomi med det utökade tidsfönstret. SKL uppskattar att ytterligare minst 800 patienter<sup>10</sup> årligen borde få en trombektomi utförd, att jämföra med de 390 som fick behandlingen 2015, det vill säga cirka 5 procent av de beräknade 25.000 stroke Sverige har per år. Denna rapport är publicerad i september 2017 och således skriven efter DAWN, men innan resultatet från DEFUSE 3 var känt. En försiktig gissning är att vi kan hoppas på en fördubbling av trombektomi – upp till 10 procent – med andra ord 2.500 individer per år. En stor utmaning för sjukvården i Sverige, där det endast finns sex center i nuläget som kan genomföra ingreppet.

### PERSONLIG REFLEKTION

Det är en stor utmaning att erbjuda trombektomi över hela landet och det kommer inte att bli enklare nu när vi vet att i utvalda fall kan detta erbjudas till individer upp till 24 timmar. I rapporten från SKL<sup>9</sup> föreslår man att sjukvårdshuvudmännen inför en strokebakjour dygnet runt vid varje trombektomicentrum. Denna strokebakjour ska ha mångårig erfarenhet av akut strokesjukvård och reperfusionbehandling inklusive radiologiska och tekniska förutsättningar för att välja ut rätt individer och klara eftervården. Detta finns på alla trombektomicentrum under dagtid och i vissa regioner även under jourtid. Det ter sig rimligt som att det i första hand är dessa personer som ska göra en första selektion av vilka som kan komma i fråga för ett utökat tidsfönster. De nordamerikanska riktlinjerna ter sig logiska att följa i väntan på att svenska finns tillgängliga.

	DAWN <sup>2</sup>		DEFUSE 3 <sup>5</sup>		Metaanalys <sup>4</sup>	
	Trombektomi (N=107)	Kontroll (N=99)	Trombektomi (N=92)	Kontroll (N=90)	Trombektomi (N=634)	Kontroll (N=653)
<b>Ålder (median)</b>	69 år	71 år	70 år	71 år	68 år	68 år
<b>Andelen över 80 år</b>	23 %	29 %				
<b>NIHSS (median)</b>	17	17	16	16	17	17
<b>Behandling med IV trombolys (%)</b>	5 %	13 %	11 %	9 %	83 %	87 %
<b>Infarktvolym (ml)</b>	7,6	8,9	9,4	10,1		
<b>Stroke vid uppvaknande</b>	63 %	47 %	53 %	47 %		
<b>ASPECT vid baslinjen</b>					9	9
<b>ICA-ocklusion</b>	21 %	19 %	35 %	40 %	21 %	22 %
<b>M1-ocklusion</b>	78 %	78 %	65 %	60 %	69 %	69 %
<b>M2-ocklusion</b>	2 %	3 %	0	0	8 %	7 %
<b>Senast sett frisk till randomisering, median</b>	12,2 tim	13,3 tim	10:53 tim	10:44 tim	3,3 tim	3,3 tim
<b>Tid från utförd radiologi till femoralpunktion</b>	57 min	Ej aktuellt	59 min	Ej aktuellt		Ej aktuellt
<b>Oberoende vid 3 månader</b>	49 %	13 %	45 %	17 %	46 %	27 %

Tabell 1. Sammanfattning av de två senaste trombektomistudierna med utökat tidsfönster (DAWN och DEFUSE-3) samt metaanalysen av fem trombektomistudierna.

NIHSS=National Institutes of Stroke Scale; ICA=A. cerebri interna; M1=Första delen av a. cerebri media; M2=Andra delen av a. cerebri media.

#### REFERENSER

1. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:11–20.

2. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378(1):11-21.3. iSchemaView, RAPID software [Internet]. [cited 2018 Mar 30]; Available from: <http://www.i-rapid.com/index.php>

4. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vascular ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016; 387:1723–1731.

5. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging | *NEJM* [Internet]. [cited 2018 Mar 30]; Available from: <http://www.nejm.org.proxy.kib.ki.se/doi/10.1056/NEJMoa1713973>

6. Nationella riktlinjer för vård vid stroke – Stöd för styrning och ledning [Internet]. [cited 2018 Mar 31]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2018/2018-3-11/>

7. Trysell K. Experter öppnar för trombektomi även vid sen stroke [Internet]. [cited 2018 Mar 31]; Available from: <http://lakartidningen.se/Aktuellt/Nyheter/2018/01/Experter-oppnar-for-trombektomi-aven-vid-sen-stroke/>

8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3):e46-e110.

9. Beslutsstöd, Trombolys och trombektomi [Internet]. [cited 2018 Apr 2]; Available from: <https://webbutik.skl.se/sv/artiklar/beslutsstod-trombolys-och-trombektomi-.html>

10. Rosengren L. Trombektomi vid stroke [Internet]. [cited 2018 Apr 2]; Available from: <https://webbutik.skl.se/bilder/artiklar/pdf/7585-573-8.pdf?issuust=ignore>



**ERIK LUNDSTRÖM**  
Överläkare/docent, strokeavdelning 85 B,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala  
Institutionen för neurovetenskap, neurologi,  
Uppsala universitet  
[erik.lundstrom@akademiska.se](mailto:erik.lundstrom@akademiska.se)